

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 novembre 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/83439 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07D**
(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02169
(22) Date de dépôt international : 6 juillet 2001 (06.07.2001)
(25) Langue de dépôt : français
(26) Langue de publication : français
(30) Données relatives à la priorité :
00/08791 6 juillet 2000 (06.07.2000) FR
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **ADIR
ET COMPAGNIE** [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PFEIF-
FER, Bruno** [FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320
Saint Leu la Forêt (FR). **GINOT, Yves-Michel** [FR/FR]; 8,
quai Saint Laurent, F-45000 Orléans (FR). **COQUEREL,
Gérard** [FR/FR]; 192, rue de l'Eglise, F-76520 Boos
(FR). **BEILLES, Stéphane** [FR/FR]; 35, place de la Basse
Vieille Tour, F-76000 Rouen (FR).
(74) Représentant commun : **ADIR ET COMPAGNIE**; 1,
rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

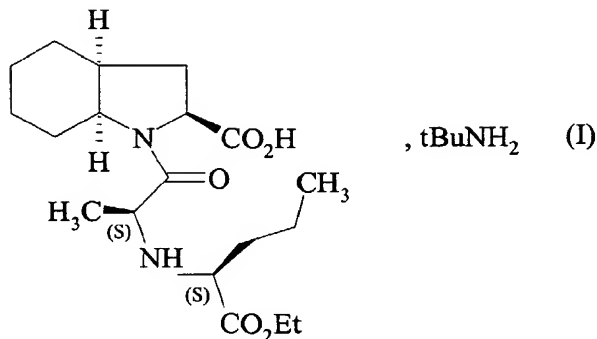
Publiée :

- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai men-
tionné à l'article 21.2)a)
- sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport
- sans classification; titre et abrégé non vérifiés par l'admin-
istration chargée de la recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL γ (Y) CRYSTALLINE FORM OF PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE SALT, PREPARATION
METHOD, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME.

(54) Titre : NOUVELLE FORME CRISTALLINE γ DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU PERINDOPRIL, SON PROCÉDE
DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT



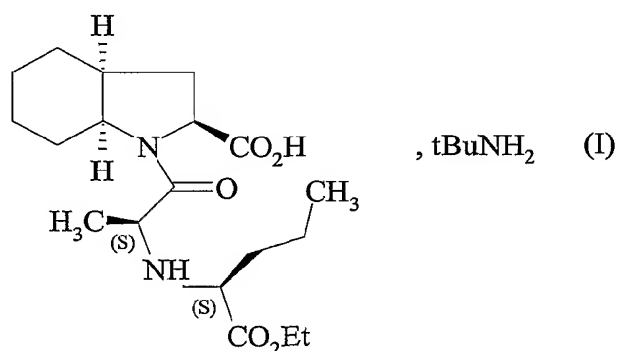
(57) Abstract: The invention concerns a γ crystalline form
of a compound of formula (I) characterised by its X-ray
diffraction pattern on powder. The invention is applicable
to medicines.

(57) Abrégé : Forme cristalline γ du composé de formule (I)
caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.
Médicaments.

WO 01/83439 A2

**NOUVELLE FORME CRISTALLINE γ DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU
PERINDOPRIL, SON PROCEDE DE PREPARATION,
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline γ du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un

procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

Le brevet EP 0 308 341 décrit un procédé de synthèse industrielle du perindopril. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention du perindopril sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier du perindopril, le sel de tert-butylamine, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant notamment des caractéristiques de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline γ du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1

17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline γ du composé de formule (I), caractérisé en ce que :

- soit, selon une première variante, on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans le chloroforme, puis on refroidit rapidement la solution à 0°C et après agitation on collecte le solide obtenu par filtration,
- soit, selon une seconde variante, on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, on refroidit rapidement la solution entre 0 et 5°C puis on collecte le solide ainsi obtenu par filtration. On met ce solide en suspension dans le chloroforme, on agite la suspension à température ambiante pendant 5 à 10 jours, puis on collecte le solide par filtration.

- Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé. Avantageusement, on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
- Dans la première variante du procédé selon l'invention, la concentration du composé de formule (I) dans le chloroforme est préférentiellement comprise entre 150 et 300 g/l.
- Dans la seconde variante du procédé selon l'invention, la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est préférentiellement comprise entre 70 et 90 g/l. La concentration du solide obtenu dans le chloroforme est préférentiellement comprise entre 100 et 150 g/l.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline γ du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre Siemens D5005, détecteur à scintillations,
- Anticathode de cuivre ($\lambda=1,5405 \text{ \AA}$), voltage 40 KV, intensité 40mA,
- Montage $\theta-\theta$,
- Domaine de mesures : 5° à 30° ,
- Incrémentation entre chaque mesure : $0,02^\circ$,
- Temps de mesure par pas : 2s,
- Fentes variables : v6,
- Filtre $K\beta$ (Ni),
- Pas de référence interne,
- Procédure de zéro avec les fentes Siemens,
- Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA (version 5.0).

EXEMPLE 1 : Forme cristalline γ du sel de tert-butylamine du perindopril

100 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 308 341 sont dissous dans 500 ml de chloroforme portés au reflux.

La solution est ensuite refroidie à 0°C et agitée une nuit à cette température. Le solide obtenu est collecté par filtration.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme γ du sel de tert-butylamine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 θ ($^\circ$)	Distance inter-réticulaire d (\AA)	Intensité	Intensité relative (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1584	100
9,276	9,53	318	20,1

10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

EXEMPLE 2 : Forme cristalline γ du sel de tert-butylamine du perindopril

125 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 308 341 sont dissous dans 1,5 l d'acétate d'éthyle portés au reflux.

La température de la solution est ensuite ramenée rapidement entre 0 et 5 °C.

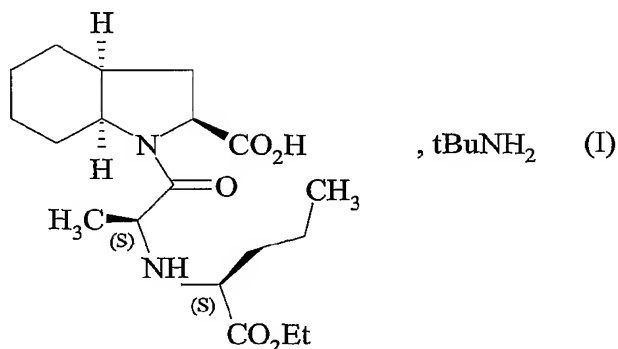
Le solide obtenu est ensuite collecté par filtration, puis il est mis en suspension dans 750 g de chloroforme. La suspension est agitée à température ambiante pendant 5 à 10 jours puis le solide est collecté par filtration.

EXEMPLE 3 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

Composé de l'exemple 1.....	4 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g
Amidon de blé.....	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g
Talc.....	3 g

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline γ du composé de formule (I) :

caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2 θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5

18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

2. Procédé de préparation de la forme cristalline γ du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans le chloroforme, puis on refroidit la solution à 0°C et collecte le solide obtenu par filtration.

3. Procédé de préparation de la forme cristalline γ du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, on refroidit rapidement la solution puis on collecte le solide ainsi obtenu par filtration, on le met en suspension dans le chloroforme, on agite la suspension à température ambiante pendant 5 à 10 jours, puis on collecte le solide par filtration.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans le chloroforme est comprise entre 150 et 300 g/l.
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90 g/l.
7. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 9 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.